

BESENYI Zsuzsanna,
HIDEGHÉTY Katalin,
LENGYEL Zsolt,
URBÁN Szabolcs,
BAKOS Annamária,
FARKAS István,
SIPKA Gábor,
SÉRA Teréz,
PÁVICS László

Tumortérfogat meghatározása fej-nyaki daganatokban ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálattal

DOI: 10.5374/mro.2017.2.3

Bevezetés: Az ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatoknak nem csupán a daganatok pontos stádiummeghatározásában van jelentősége, hanem egyre fontosabb szerepet tölt be a besugárzás tervezésében is. A jelen vizsgálatban a szerzők a besugárzástervezéshez készült natív CT, valamint az ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálat alapján meghatározott tumortérfogatokat hasonlították össze fej-nyak tumoros betegekben, illetve vizsgálták a módszer reprodukálhatóságát.

Betegek és módszerek: Hetven fej-nyak tumoros beteget vizsgáltunk. Minden esetben a későbbi besugárzási pozícióban CT-, illetve FDG-PET/CT vizsgálat készült 3 héten belül. További 16 beteg képein 3 független szakember 20 különböző méretű szolid tumor kontúrozását végezte el az ¹⁸F-FDG-PET/CT felvételek alapján. A kapott eredményekből az alkalmazott manuális kijelölés intra- és interobserver variabilitását határoztuk meg. A besugárzástervezéshez mind a hagyományos CT-alapú topometriás szelvényeken, mind az FDG-PET/CT felvételeken elvégeztük a céltérfogatok manuális kontúrozását, és meghatároztuk a tumortérfogatot (GTV – cm³) mindkét modalitás alapján. A meghatározott tumortérfogatokat, illetve azok eltéréseit nem csupán abszolút értékben, hanem geometriai egyezés szempontjából is összehasonlítottuk.

Eredmények: A módszer intra- és az interobserver variabilitása az egyes megfigyelők kontúrozása között nem mutatott szignifikáns eltérést (intraklasz korrelációs koefficiens: 0,99 és 0,97). Összességében az FDG-PET/CT vizsgálat alapján meghatározott besugárzási céltérfogat az esetek 98%-ában (69/70) különbözött a CT alapján megjelölt térfogattól. Tizenkettő esetben (16%) a tumortérfogat a metabolikus információk alapján nagyobb, 58 esetben (84%) kisebb lett. A két módszer alapján meghatározott céltérfogatok szignifikáns különbséget mutattak (kétmintás t-próba, p<0,0001).

Megbeszélés: Az eredményeink alapján a kisebb térfogatú tumorok esetében a CT-vizsgálat alulbecsülheti, nagyobb tumorok esetében túlbecsülheti a tumor céltérfogatát. A geometriai összehasonlítás során a tumortérfogatelemek geometriája nagy variabilitást mutatott. Az FDG-PET/CT vizsgálat eredménye az esetek jelentős részében módosítja a tumortérfogatot, mely alapja a valós besugárzási mezőnek, ezáltal segítségünkre lehet a viabilis tumorszövet pontosabb meghatározásában, a rizikószervek dózisterhelésének csökkentésében. Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a CT- és az FDG-PET vizsgálat a tumorok két különböző tulajdonságát mutatja, és ezek az információk együttesen szükségesek a megfelelő terápiás terv elkészítéséhez.

Kulcsszavak: FDG-PET/CT, fej-nyak tumor, besugárzástervezés

Tumor volume delineation in head and neck cancer using ^{18}F -FDG-PET/CT

Introduction: Modern oncologic care utilizes ^{18}F -FDG-PET/CT imaging not only in cancer detection, diagnosis and staging, but also during radiation therapy planning. Aims of the current study were to assess the gross tumor volume delineation method by use of positron emission tomography and conventional CT without contrast. Assessment consists of intra- and interobserver and intermodality variation analysis as well.

Patients and methods: 70 oncologic patients with primary head-neck cancer were enrolled in the current study. Within 3 weeks CT and ^{18}F -FDG-PET/CT image acquisition was completed in regards to the planned irradiation position. In 16 patients 3 independent physicians delineated manually 20 different sized solid tumors on PET/CT scans to determine inter- and intraobserver variability. For radiotherapy planning delineation of target volumes were carried out manually both on conventional CT based topographic slices and FDG-PET/CT images. Radiotherapy target volume was calculated ($\text{GTV} - \text{cm}^3$) using both modalities, numerical and geometrical comparisons were assessed.

Results: In point of intra- and interobserver variability no significant variation across physicians was found (intraclass correlation coefficient: 0.99 and 0.97). Total population radiotherapy target volume as assessed by FDG-PET/CT differed in 98% (69/70) from target volumes calculated by CT. According to metabolic information the target volume was greater in 12 cases (18%) and smaller in 58 cases (82%). Significant differences were found between CT and PET/CT based tumor volume (paired t-test $p < 0.0001$).

Discussion: Our results suggest that CT based morphologic information can overestimate the tumor volume in larger lesions and can underestimate it in smaller target lesions in head and neck cancer. FDG-PET/CT imaging with additional metabolic information may allow for better radiation therapy target volume planning and viable tumor mass definition, while lessening organ at risk radiation exposure. In overview a combination of structural (CT) and metabolic information (FDG-PET) is necessary for optimization of radiotherapy planning.

Key words: FDG-PET/CT, head and neck cancer, radiotherapy planning

A fej-nyak tumorok a 6. leggyakoribb daganattípusok világszerte, évente több százezer új eset fordul elő. Megközelítőleg a betegek kétharmada már lokálisan előrehaladott daganattal kerül orvoshoz, pedig a betegség korai stádiumában a kuratív ráta magas.^{1,2} Európa országai közül Magyarországon a legmagasabb a fej-nyak rák morbiditása és mortalitása a férfiakban és nőkben egyaránt. A férfiak daganatos halálzásánál a harmadik leggyakoribb halálok.³ Az utóbbi évtizedekben a daganatos megbetegedések közül hazánkban a letális fej-nyak tumorok száma nőtt a legrohamosabban, ezért ez a probléma kiemelt figyelmet érdemel. Az elmúlt több mint 60 évben (1948–2000) Európában a fej-nyaki laphámrákos halálzás megduplázódott, hazánkban az ajak-, szájüreg- és garatrák okozta halálzás közel hatszorosára emelkedett.⁴ Kelet-Közép-Európa országaiban három-tízszeresére emelkedett ezen daganatoknak az incidenciája egy generáció alatt.⁵ A fej-nyak területén előforduló rosszindulatú daganatok több mint 90%-a a száj-

üreg, a száj és algarat, valamint a gége nyálkahártyájáról kiinduló laphámrák.⁶

Míg korábban a fej-nyaki régióban a laphámrákok előfordulása egyértelműen a 40 év feletti korosztályra volt jellemző, az utóbbi időben egyre nagyobb számban jelent meg a fiatalok körében is. A betegség morbiditása jelentős férfi dominanciát mutat, a férfi:nő arány 10:1.⁷

A fej-nyak tumorokon a koponyaalap és a kulcsfontosságú elhelyezkedő szervekből kiinduló daganatokat értjük. Az itt előforduló malignomákat gyakran csak igen későn, előrehaladott stádiumban diagnosztizálják. A régióban elhelyezkedő tumorok kezelése fokozott körülmények között igényel, mivel viszonylag kis területen számos, egymáshoz igen közel elhelyezkedő létfontosságú képlet található, a sebészi kezelésük nehézkes, az elváltozások eltávolítása az épben gyakran nem lehetséges. Ez a speciális helyzet teszi szükségessé a besugárzáshoz használt tumortérfogat pontos és objektív meghatározását.⁸

¹⁸F-FDG-PET/CT szerepe a fej-nyaki daganatok ellátásában

A pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálat során *in vivo* lehetőség van a szervezetben zajló metabolikus folyamatok leképezésére. Míg az első tomográfiás készüléket már az 1950-es években megalkotta David E. Kuhl és Roy Edwards, az igazi mérföldkövet az 1970-es években az ¹⁸F izotóppal jelölt fluorodezoxi-glükóz (FDG) szintézisének leírása jelentette, mely Tatsui Ido nevéhez fűződik.⁹ Az FDG-molekula a szervezetben glükózanalóggént működik. Az intravénásan szervezetbe juttatott FDG-t a glükóztranszporter szállítja a sejtbe, itt a molekulát az intracelluláris hexokináz enzim foszforilálja, glükóz-6-foszfáttá alakítja, mely nem metabolizálódik tovább, a sejtben marad, akkumulálódik. Az egyensúlyi állapotot elérve az FDG-dúsulás mértéke arányos a cukoranyagcsere mértékével. A daganatsejtek nagy részére jellemző a fokozott glükózanyagcsere, egyrészt a glükóztranszporter membránprotein overexpressziója, másrészt a daganatszövet fokozott vaszkularizációja és magas mitotikus aktivitása miatt.¹⁰ Az ¹⁸F-FDG a mai napig a leggyakrabban használt radiofarmakon az onkológiai betegségek nukleáris medicinai vizsgálatában. A pozitronemissziós tomográfiás vizsgálómódszer hatékonyságát tovább javította a hibrid képalkotó eljárások megjelenése, a PET/CT bevezetése, mely a két eljárás előnyeit egyesíti. A PET metabolikus információkat nyújt magas funkcionális felbontással, a CT a pontos morfológiai képet adja, valamint a leképezett gammafotonok szöveti elnyelésének korrekciójához nyújt pontos információt.¹¹

Az ¹⁸F-FDG-PET/CT módszer hatékonyságát az onkológiai betegség típusától függően a primer daganat kimutatásában, stagingben, restagingben betöltött szerepében, a terápiás hatás megítélésében, a betegség kiújulásának tisztázásában, a betegek követésében és a besugárzás tervezésében elemzik. A fej-nyaki tumorok ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatának hatékonyságát számos evidencia támasztja alá ismeretlen primer tumor kimutatásában, továbbá restagingben salvage műtét és nyaki blokkdisszekció után, ezért a szakmai ajánlások is besorolják a diagnosztikai algoritmusba.^{10,12}

A fej-nyaki tumorok vonatkozásában az ¹⁸F-FDG-PET/CT szerepe a besugárzási terv összeállításá-

ban különösen az érdeklődés középpontjában áll, tekintettel a régió anatómiai sajátosságaira és a fej-nyaki laphámrákok sugárérzékenységére.¹²

Sugárterápia vonatkozásai

A fej-nyaki daganatok komplex onkológiai ellátása magában foglalja a műtéti kezelést, a kemoterápiát és a sugárterápiát. Az utóbbi években párhuzamosan a kemoterápiás eljárások, molekulárisan célzott kezelések fejlődésével és az új korszerű sugárterápiás eljárások térnyerésével egyre inkább a szervmegtartó és funkciómegőrző műtétek terjedtek el szemben a nagy radikalitású csonkoló műtétekkel. Az utóbbi 10 év prospektív és randomizált klinikai vizsgálatai megerősítették a fej-nyaki daganatok kezelésében a sugárterápia központi szerepét.¹³

A sugárterápia technikai fejlődésének köszönhetően egyre nagyobb szelektivitású, egyre szofisztikáltabb sugárkezelés végezhető. Az új módszerek gyors terjedése a lokálisan, lokoregionálisan előrehaladott fej-nyak daganatban szenvedő betegek nagy tömege számára elérhetővé teszi a 3D konformális, intenzitásmodulált sugárkezelést (IMRT). A további új fejlesztések, így a rotációs ívbesugárzás (ARC), nagyobb dózisteljesítményű fotonnyalábok, illetve néhány nagy európai, amerikai sugárterápiás centrumban proton/szénion besugárzás, továbbá a kezelés alatti precíz pozícióellenőrző képalkotás (IGRT) mind a szelektívebb, pontosabb, betegre szabott kezelés szolgáltatásában áll.¹⁴

A besugárzás konformitásának növekedése, a tumor kis volumenű dóziskiegészítésének (boost) és a potenciális mikroszkópos régiókat magában foglaló nagyobb céltérfogat egyidejű besugárzásának (szimultán integrált boost, SIB) lehetősége szükségessé teszi a céltérfogat nagy pontosságú meghatározását. A multimodális sebészeti-onkológiai ellátás komplexitása, az egyes modalitások szekvenciális alkalmazása a besugárzás előtt elengedhetetlenné teszi a biológiai aktív tumor meghatározását, egzakt kontúrozását.

A diagnosztikus képalkotó eljárások közül a tumortérfogat (GTV) meghatározásában a CT-, MR-vizsgálat morfológiai képeit veszik figyelembe, majd a potenciális klinikai terjedés ismere-

tében a sugárterápiás szakember ezt kiegészíti (CTV: klinikai céltérfogat), és a belső szervmozgások és beállítási bizonytalanság figyelembevételével kialakítja a végleges tervezési céltérfogatot (PTV). A környező védendő szervek (gerincvelő, trachea, gége, nyálmirigyek, mandibula stb.) kontúrozása és dóziskorlátainak betartása a besugárzástervezés során jelentősen csökkenti a késői szövetkárosodások kockázatát. Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatok eredményeit az utóbbi időben egyre gyakrabban említik a fej-nyaki elváltozások biológiai természetének meghatározására, a metabolikus tumorvolumen becslésére.^{8,15}

A jelen munkánk célja megállapítani, hogy a tumorvolumen ^{18}F -FDG-PET/CT alapján történő meghatározásának mik a sajátosságai és ez hogyan viszonyul a natív besugárzástervezési CT-n a korábbi standard eljárással történt kijelölésekhez.

Betegek és módszerek

Vizsgálatsorozatunkban 70 fej-nyak tumoros beteg eredményeit dolgoztuk fel (I. betegcsoport). Alapbetegségük miatt a fej-nyaki régió besugárzástervezése történt. A betegek átlagéletkora 58 (19–77) év volt. A vizsgált betegek 20%-a (14/70) nő és 80%-a (56/70) férfi volt. Szövettani eloszlás szerint a daganatok túlnyomó többsége, 94,3%-a (66/70) laphámcarcinoma, 3 esetben adenocarcinoma (4,2%) és 1 neurofibrosarcoma (1,5%).

Az inter- és intraobszerver variancia analízisét a 16 fej-nyak tumoros beteg ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálati képei alapján végeztük (II. betegcsoport). Itt a betegek átlagéletkora 58 (44–73) év volt, nem szerinti eloszlás: 16 férfi/0 nő. A szövettani vizsgálat mind a 16 betegben laphámcarcinomát igazolt.

A daganatos elváltozások lokalizációját az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A vizsgált betegcsoportban a daganatos elváltozások primer lokalizációi

Daganat lokalizációja	I. betegcsoport (n=70)	II. betegcsoport (n=16)
Szájüreg és larynx	25	6
Nasopharynx	6	4
Oropharynx, hypopharynx	33	6
Orrüreg és orrmelléküregek	3	–
Nagy nyálmirigyek	3	–

Leképezés

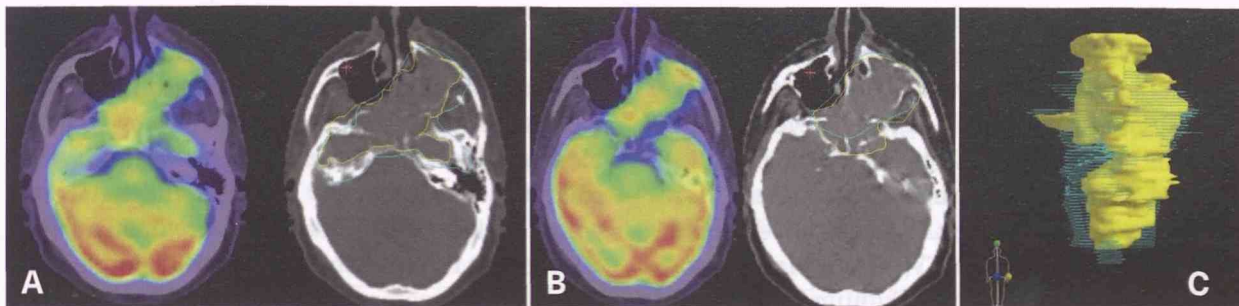
Minden esetben a betegek előkészítése során a fej-nyaki régió pozicionálása 4 vagy 5 pontos termoplasztikus maszk rögzítéssel történt, ezután készült a besugárzástervezési CT (topo-CT) standard protokoll szerint (Siemens Emotion 6 CT, 512×512 mátrix, 5–3 mm szeletvastagság).

A CT-leképezést követően 3 héten belül ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálatot végeztünk (SIEMENS Biograph 6 HD, Pozitron Diagnosztika Központ, Budapest). A 3,7 MBq/ttkg ^{18}F -FDG radiofarmakon intravénás beadását legalább 6 óra éhezés, majd vércukorszint-ellenőrzés (ujjbegyi kapilláris vérből) előzte meg (se-cukor <8 mmol/l). A fej-nyaki régió leképezése besugárzási pozícióban, termoplasztikus maszk rögzítésben, a beteg topo-CT-vel identikus pozicionálásával, a radioizotóp beadása után 60 perccel kezdődött, a PET-adatgyűjtést natív, alacsony dózisu CT (130 kV, 70 mAs) leképezés egészítette ki. A pozitronemissziós tomográfias vizsgálat 3D módban, ágypozícióként 2–4 perces adatgyűjtéssel, 21 cm-es látómezőnként történt 25%-os átfedésekkel. A képrekonstrukcióhoz 3D iteratív eljárást alkalmaztunk felbontásjavító technológia (PSF korrekció) felhasználásával, 336×336 pixeles mátrixban. A fej-nyaki régió leképezése után a maszk eltávolítását követően rutin „rövid-egésztest” leképezést is végeztünk a koponyabázistól a combok felső harmadáig.

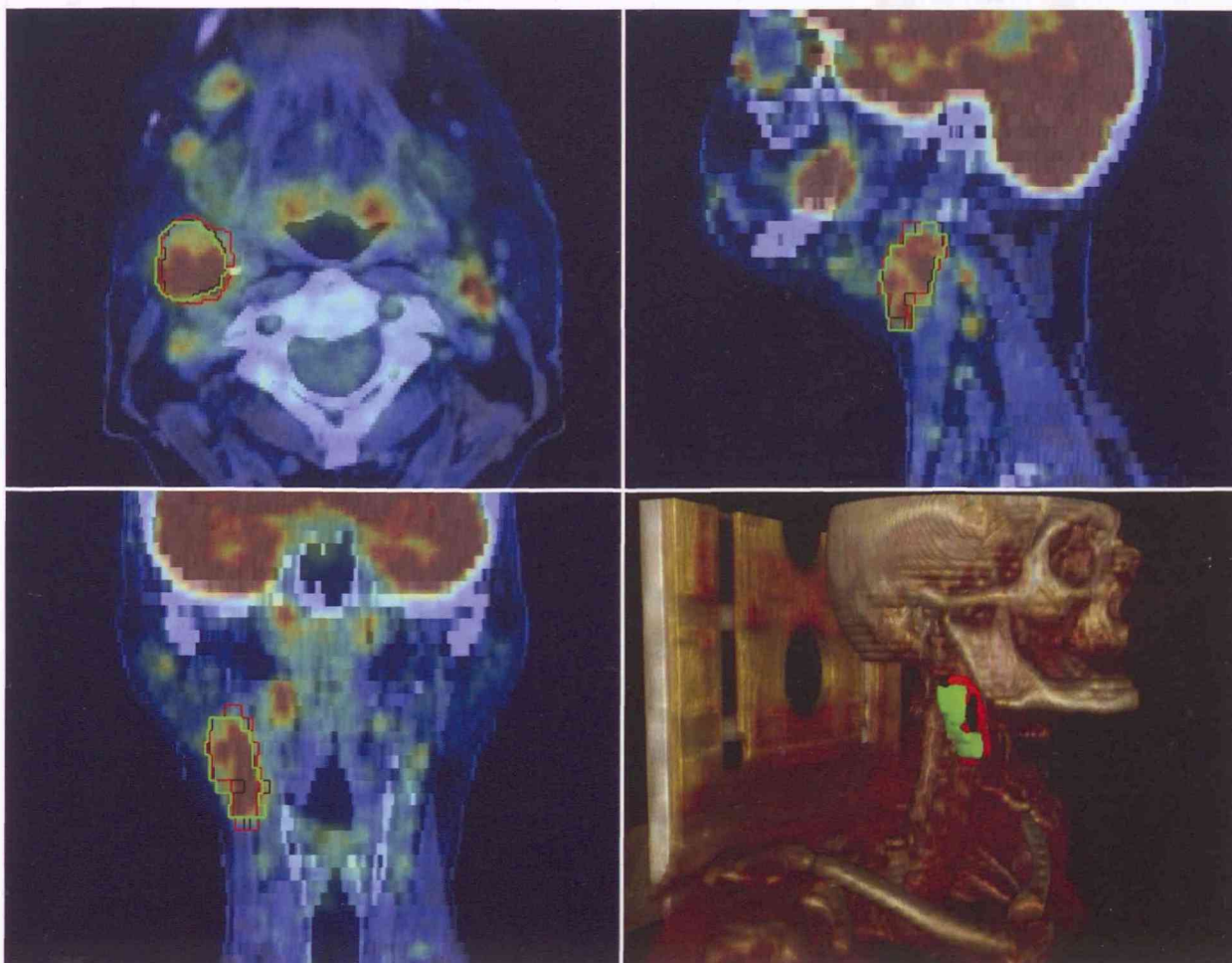
Térfogatkijelölés

A makroszkópos tumortérfogat – GTV (gross tumor volume) – kijelölése mindkét betegcsoportban manuálisan történt. Meghatároztuk az egyes modalitások alapján a GTV-nek megfelelő VOI-t (volume of interest). Vizsgálatunk a primer tumorvolumen meghatározására irányult, nem értékeltük külön a PET/CT hatását a stádiumváltozásra, az esetleges, korábban nem detektált nyirokcsomóáttétek megjelenítésére.

A teljes betegcsoportban a besugárzástervezéshez a GTV-kijelölést mind a hagyományos CT-alapú topometriás szeleteken (GTV_{CT}), mind a PET/CT regisztrált képein (GTV_{PET}) egymástól függetlenül, manuálisan végezte egy-egy gyakorlott radiológiai és nukleáris medicinai értékelésben járatos szakember a XIO 3D tervezőrendszerben. A GTV_{CT}



1. ábra. A, B) Ötvennyolc éves férfi beteg sinus maxillarisból kiinduló daganatának (laphámkarcinóma) CT és ^{18}F -FDG-PET/CT alapján egymástól függetlenül kijelölt tumor kontúrja egy-egy azonos axialis szeleten. Sárga kontúr: önállóan a natív CT-kép alapján, a kék kontúr a metabolikus információk figyelembevételével, az ^{18}F -FDG PET/CT alapján készült. C) képen a besugárzástervezéshez készült CT- (GTV_{CT} – sárga) és PET/CT (GTV_{PET} – kék) alapú tumorvolumen látható. A GTV_{CT}: 208,5 cm³, a GTV_{PET}: 188,4 cm³, a különbség GTVDIFF: 20,1 cm³, ami 20,1%-os különbségnek felel meg. A geometriai összehasonlítás során meghatározott I/U hányados 0,47, ami viszonylag jó egyezést jelent



2. ábra. Az interobszerver vizsgálatban a három obszerver (A, B, C) egymástól függetlenül kijelölt kontúrjai élsimított, háromdimenziós megjelenítésben. A: piros, B: zöld, C: fekete. A mért térfogatok A: 11,77 cm³, B: 11,18 cm³, C: 10,01 cm³. A maximális különbség 0,59 cm³, ez 5%-os eltérést jelent. A geometriai különbséget megjelenítő I/U hányados értéke: 0,65

kontúrozás a besugárzástervezési CT-n az Onkoterápiás Klinika standard folyamatleírása szerint, a rendelkezésre álló korábbi kontrasztos CT- vagy MRI-vizsgálatok képeinek figyelembevételével, radiológus ellenőrzése mellett történt. Regisztráltuk a tumorvolumeneket: a topo-CT alapján a GTV_{CT} -t, a PET/CT képek alapján a GTV_{PET} -et cm^3 -ben határoztuk meg (1. ábra). (A GTV_{LGL} -t, vagyis a tumorosan infiltrált nyirokcsomók kontúrjait nem vontuk be a GTV_{CT} , GTV_{PET} értékelésébe.)

A véletlenszerűen kiválasztott 16 beteg ^{18}F -FDG-PET/CT képein 20 darab különböző méretű szolid elváltozást értékeltünk a manuális kijelölés intra- és interobszerver variációjának vizsgálata során. A makroszkópos tumortérfogat meghatározását a teljes betegcsoport értékelésével identikus módon három gyakorlott obszerver (A, B, C) végezte egymástól függetlenül, az „MITK” (German Cancer Research Center) szoftver használatával (2. ábra). A tumor kontúrozása során az elsődleges kijelölést az ^{18}F -FDG PET axialis szelekein végeztük el, a kontúrt az anatómiai viszonyok figyelembevételével a CT-kép segítségével véglegesítettük és a GTV -t itt is cm^3 -ben határoztuk meg. Obszerver „A” ez előzőekben leírt manuális GTV -meghatározást még további két alkalommal megismételte véletlenül kiválasztott sorrendben egy héten belül. Az értékelő orvosok a betegek alapbetegségén túl a vizsgált személyek klinikai adatait, más képalkotó vizsgálati eredményeit nem ismerték.

Az eredmények értékelése, statisztikai módszerek

Eredményeinket először számszerűen értékeltük, összevetettük a cm^3 -ben meghatározott szegmen-

tált tumortérfogatot, meghatároztuk a különbséget cm^3 -ben és százalékosan. Minden esetben a CT által meghatározott GTV -hez hasonlítottuk az PET/CT alapú GTV térfogatot. A betegek 16 fős alcsoportjában az obszerverfüggő variancia vizsgálatában az obszerver „A” által meghatározott volumenekhez hasonlítottuk az eredményeket.

Az egyes tumortérfogati elemek (volume of interest – VOI) geometriai összehasonlításához metszet/unió (I/U) hányadost kalkuláltunk. Az I/U hányadosa egy arányszám, melynek értéke 0-tól 1-ig terjed. A teljes egyezés esetén az $I/U=1$, teljes különbözőség esetén $I/U=0$ (3. ábra). (Az $I/U=0,33$ érték például két azonos nagyságú térfogat 50%-os átfedését jelenti.) A teljes betegcsoportban a GTV_{CT} és a GTV_{PET} térfogatelemekre kalkuláltuk az I/U arányszámot.

Az inter- és intraobszerver különbségek meghatározására metszet/unió arányszámot számoltunk az A-B-C obszerverek vonatkozásában és az A1-A2-A3 kijelölésekben is.

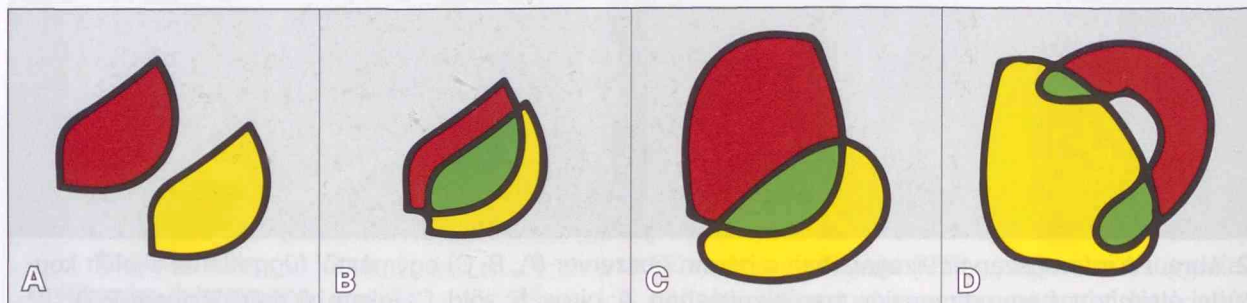
Alkalmazott statisztikai módszerek: kétmintás t-próba, intraklassz korreláció.

Eredmények

Inter- és intraobszerver variancia analízisének eredményei

Tizenhat beteg képein kiválasztott 20 szolid elváltozás térfogata összesen ötször került meghatározásra. Az öt mérés (A1, A2, A3, B, C) során kijelölt makroszkópos tumorok térfogata átlagosan: $12,80 cm^3$ ($0,60$ – $51,66 cm^3$).

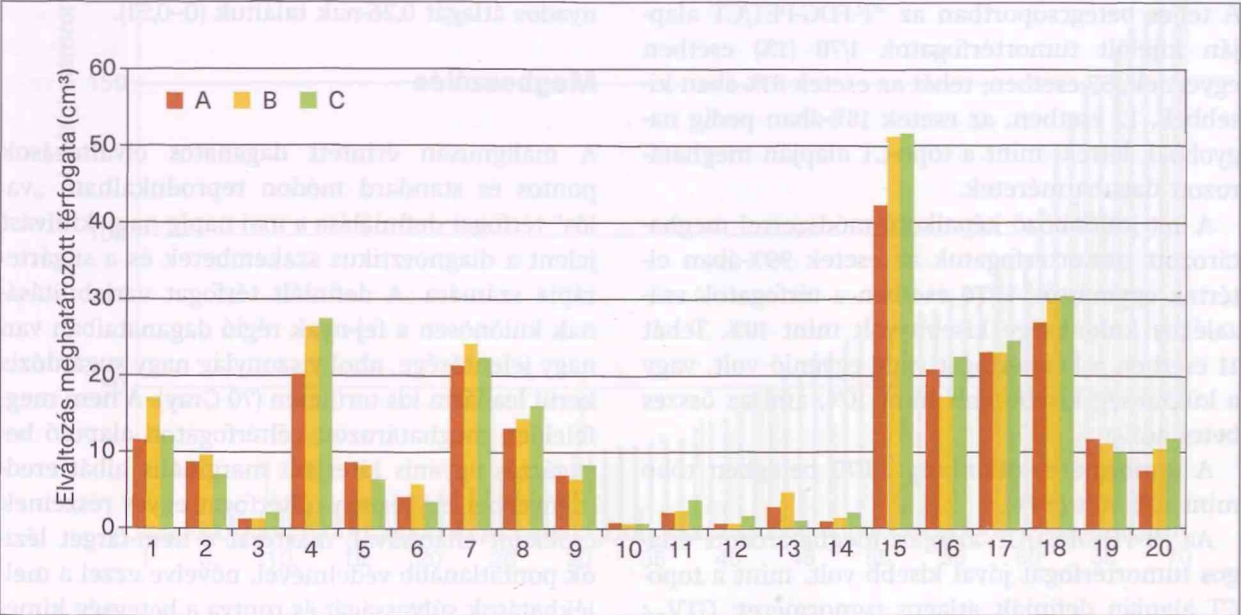
Az interobszerver összehasonlítás során a térfogatok közti számszerű eltérés átlagosan $3,008 cm^3$ ($0,10$ – $5,56 cm^3$), mely 29,49%-os (5–78%) különbség-



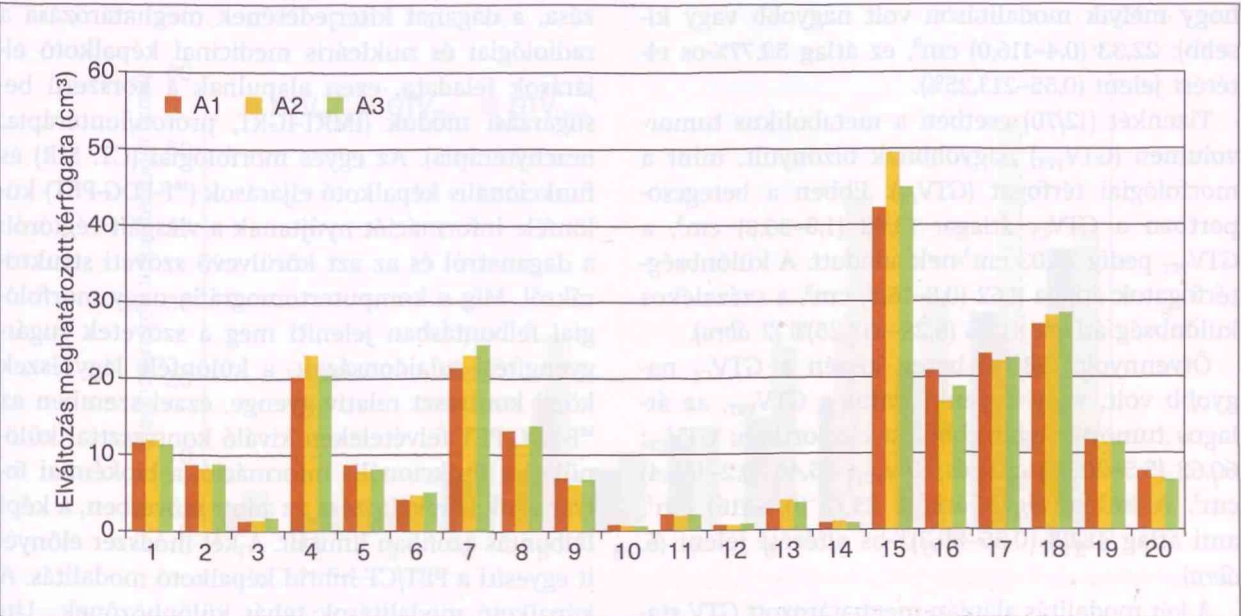
3. ábra. A geometriai különbségek megjelenítésére alkalmazott metszet és unió viszonya. A) metszet/unió hányados, $I/U=0$, jelentése: nincs átfedés, B) részleges átfedés van: $I/U=0,33$, C) és D) $I/U=0,20$

nek felel meg. Érdekes megfigyelés, hogy a nagyobb százalékos különbségek, ahogyan azt a 4. ábra is mutatja, zömében a kisebb (<5 cm³) daganatokra jellemzők. A geometriai metszet/unió arányszám a három sorozat elemeinek együttes összehasonlítása esetén 0,68. Az intraklassz korrelációs koefficiens értéke 0,9724.

Az intraobszerver összehasonlítás esetén a térfogatok (A1, A2, A3) közti eltérés átlagosan 1,03 cm³, ami 10,92%-os eltérésnek felel meg (5. ábra). Az első mérési sorozat térfogatelemeinek (A1) és a második (A2), valamint a harmadik (A3) mérés során meghatározott tumorvolumenek metszet/unió hányadosainak átlaga 0,77. A három értéket



4. ábra. Az interobszerver vizsgálatban a 20 daganat három vizsgáló (A, B, C) által egymástól függetlenül meghatározott térfogatértékei



5. ábra. Az intraobszerver vizsgálatban a 20 daganat ismételt kijelölése során számolt térfogatok (A1, A2, A3)

egyszerre vizsgálva – A1-A2-A3 – esetén az arányszámok átlaga: 0,67. Az intraobszerver összehasonlítás során mért intraklassz korrelációs koeficiens értéke: 0,9903.

A CT- és az FDG-PET/CT alapú térfogatok összevetésének eredményei

A teljes betegcsoportban az ^{18}F -FDG-PET/CT alapján kijelölt tumortérfogatok 1/70 (1%) esetben egyeznek, 57 esetben, tehát az esetek 81%-ában kisebbek, 12 esetben, az esetek 18%-ában pedig nagyobbak lettek, mint a topo-CT alapján meghatározott daganatméretek.

A két különböző képkalkulációs módszerrel meghatározott tumortérfogatok az esetek 99%-ában eltértek egymástól. 11/70 esetben a térfogatok százalékos különbsége kisebb volt mint 10%. Tehát 11 esetben a két térfogat vagy egyenlő volt, vagy a különbség kisebb volt mint 10%, ami az összes beteg 16%-a.

A tumorméret-különbség 59/70 betegben több mint 10% volt (84%).

Az ^{18}F -FDG-PET/CT alapján meghatározott átlagos tumortérfogat jóval kisebb volt, mint a topo-CT alapján definiált átlagos tumorméret: GTV_{CT} : 52,54 (1,8–208,5) cm^3 , GTV_{PET} : 33,16 (1,0–188,4) cm^3 (6. ábra).

A különbségtérfogatok átlaga (függetlenül, hogy melyik modalitáson volt nagyobb vagy kisebb): 22,33 (0,4–116,0) cm^3 , ez átlag 53,77%-os eltérést jelent (0,55–213,25%).

Tizenkét (12/70) esetben a metabolikus tumorumen (GTV_{PET}) nagyobbak bizonyult, mint a morfológiai térfogat (GTV_{CT}). Ebben a betegcsoportban a GTV_{CT} átlaga: 13,42 (1,8–36,8) cm^3 , a GTV_{PET} pedig 22,03 cm^3 -nek adódott. A különbségtérfogatok átlaga 8,62 (0,8–16,5) cm^3 , a százalékos különbség átlaga 81,26 (6,29–213,25)% (7. ábra).

Ötvennyolc (58/70) beteg képén a GTV_{CT} nagyobb volt, vagy egyenlő, mint a GTV_{PET}, az átlagos tumortérfogat ebben a csoportban: GTV_{CT}: 60,63 (5,5–208,5) cm^3 és GTV_{PET}: 35,46 (0,2–188,4) cm^3 . A különbségek átlaga 25,17 (0,4–116) cm^3 , ami átlag 48,08 (0,55–99,3)%-os eltérést jelent (6. ábra).

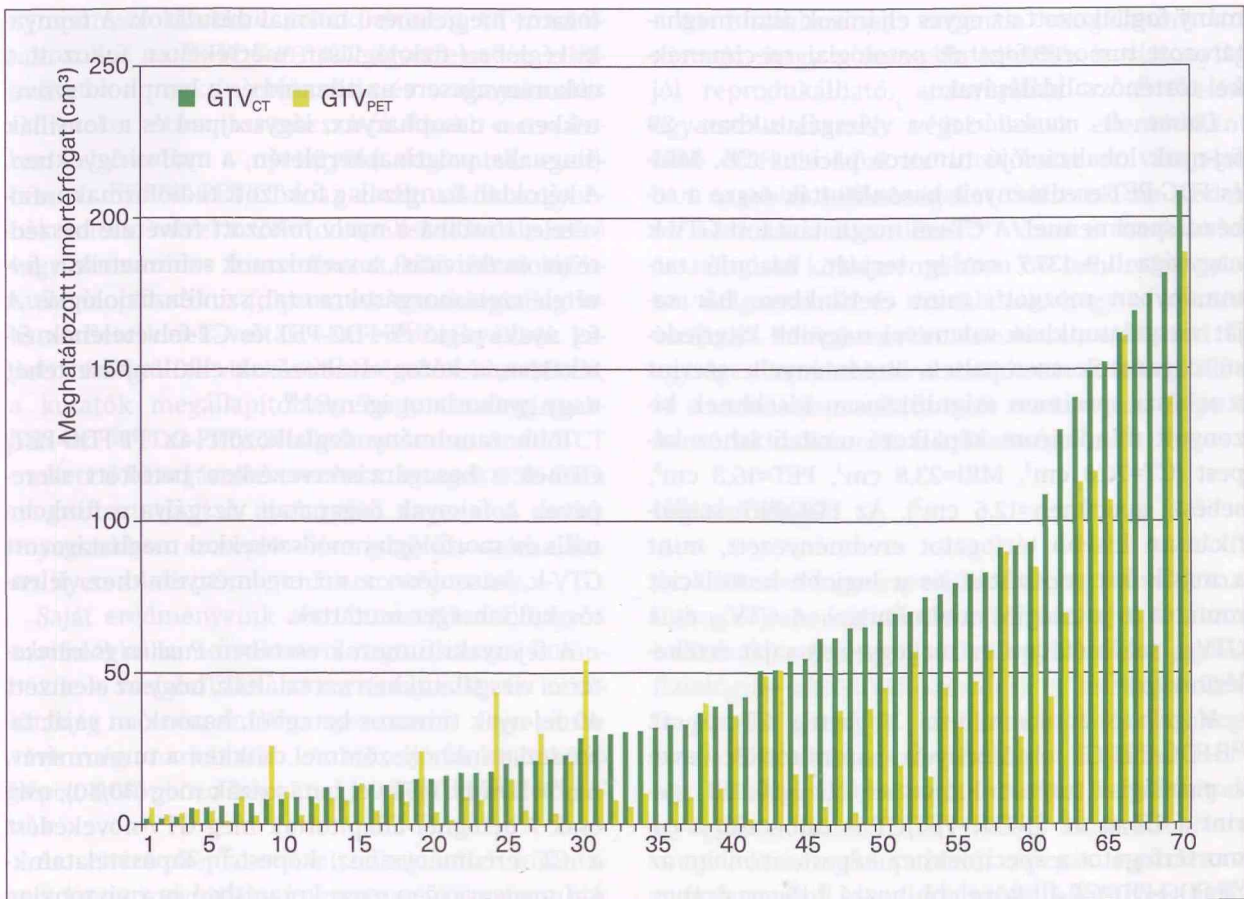
A két modalitás alapján meghatározott GTV statisztikailag szignifikánsan különbözött (kétmintás t-próba $p < 0,0001$).

A teljes betegcsoport geometriai analízise során a meghatározott GTV-elemek kalkulált metszet (I) és unió (U) hányadosa átlag 0,32-nek bizonyult (0,03–0,77). Az 58/70 betegben, ahol a metabolikus tumortérfogat kisebb vagy egyenlő volt, mint a CT-alapú térfogat, az I/U hányados átlaga: 0,35. A 12/70 betegben, ahol a PET-kontúrozás nagyobb volument eredményezett, mint a CT-alapú, a hányados átlagát 0,26-nak találtuk (0–0,51).

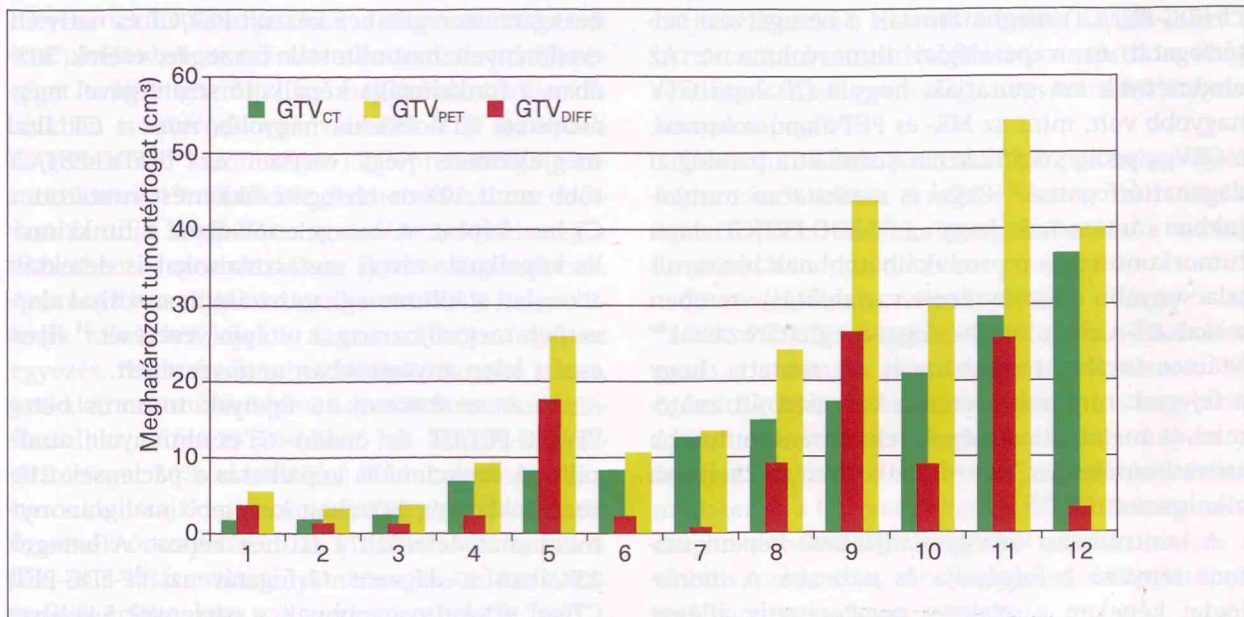
Megbeszélés

A malignusan érintett daganatos elváltozások pontos és standard módon reprodukálható „valós” térfogat definiálása a mai napig nagy kihívást jelent a diagnosztikus szakemberek és a sugárterápia számára. A definiált térfogat variabilitásának különösen a fej-nyak régió daganataiban van nagy jelentősége, ahol viszonylag nagy sugárdózis kerül leadásra kis területen (70 Gray). A nem megfelelően meghatározott céltérfogaton alapuló besugárzás ugyanis kiterjedt marginális hibát eredményezhet egyrészt a céltérfogat egyes részeinek csökkent ellátásával, másrészt a nem-target léziók pontatlanabb védelmével, növelve ezzel a mellékhatások súlyosságát és rontva a betegség kimenetelét (marginális recidíva), a terápiás indexet.¹⁶

A teljes tumorra kiterjedő patológiai információk hiányában a viabilis daganatszövet körvonalazása, a daganat kiterjedésének meghatározása a radiológiai és nukleáris medicinai képkalkulációs eljárások feladata, ezen alapulnak a korszerű besugárzási módok (IMRT-IGRT, proton/ionoterápia, brachyterápia). Az egyes morfológiai (CT, MR) és funkcionális képkalkulációs eljárások (^{18}F -FDG-PET) különféle információt nyújtanak a vizsgált régióról: a daganatról és az azt körülvevő szöveti struktúrákról. Míg a komputertomográfia nagy morfológiai felbontásban jeleníti meg a szövetek sugárnyelőképességét, tulajdonságait, a különféle lágyrészek közti kontraszt relatív gyenge, ezzel szemben az ^{18}F -FDG-PET felvételeken kiváló kontraszttal különül el a funkcionális információ, a biokémiai folyamatok megváltozása az adott szövetben, a képi felbontás azonban limitált. A két módszer előnyeit egyesíti a PET/CT hibrid képkalkulációs modalitás. A képkalkulációs modalitások tehát különbözőnek „látják” a daganatot, következésképpen a valóság más-más aspektusait jelenítik meg. Több tanul-



6. ábra. A CT (GTV_{CT}) és az ¹⁸F-FDG-PET/CT (GTV_{PET}) alapján meghatározott tumortérfogatok a vizsgált 70 betegben



7. ábra. GTV_{CT}, GTV_{PET} és különbségeik (GTV_{DIFF}) abban a 12 betegben, ahol a metabolikus tumorvolumen nagyobb volt, mint a morfológiai tumortérfogat

mány foglalkozott az egyes eljárások által meghatározott tumortérfogatok patológiai specimennek történő validálásával.

Daisne és munkatársai a vizsgálatukban 29 fej-nyak lokalizációjú tumoros páciens CT-, MRI- és FDG-PET-eredményeit hasonlították össze a sebészi specimennel. A CT-vel meghatározott GTV-k nagysága 1,9–137,7 cm³-ig terjedt, hasonló tartományban mozgott, mint esetünkben, bár saját vizsgálatunkban valamivel nagyobb kiterjedésű daganatok szerepeltek. Eredményeik szerint a sebészi specimen szignifikánsan kisebbnek bizonyult mindhárom képalkotó modalitáshoz képest (CT=20,8 cm³, MRI=23,8 cm³, PET=16,3 cm³, sebészi specimen=12,6 cm³). Az FDG-PET szignifikánsan kisebb térfogatot eredményezett, mint a másik két modalitás, és a legjobb korrelációt mutatta a patológiai eredménnyel. A GTV_{CT} és a GTV_{PET} tekintetében ez megegyezett saját értékelésünkkel.¹⁷

Magalhaes és munkatársai 16 beteg CT- és az ¹⁸F-FDG-PET/CT eredményeit hasonlították össze a patológiai tumorvolumennel. Vizsgálatuk szerint a CT és az ¹⁸F-FDG-PET/CT is túlbecsüli a tumortérfogatot a specimenhez képest, azonban az ¹⁸F-FDG-PET/CT áll közelebb hozzá.¹⁸ *Huang és munkatársai* (2014) metaanalízisükben 717 fej-nyak daganatos beteg adatait dolgozták fel. Minden betegnek minimum két modalitással (MR, CT, ¹⁸F-FDG-PET/CT) meghatározták a besugárzási céltérfogatát és a patológiai tumorvolument. Az eredmények azt mutatják, hogy a CT-alapú GTV nagyobb volt, mint az MR- és PET-alapú volumen, a GTV_{PET} pedig szignifikánsan korrelált a patológiai daganattérfogattal.¹⁹ *Riegel és munkatársai* munkájukban rámutatnak, hogy az ¹⁸F-FDG-PET/CT alapú tumorkontúrozás reprodukálhatóbbnak bizonyult (alacsonyabb interobszerver variabilitás) szemben a csak CT-n alapuló céltérfogat-meghatározással.²⁰ Számos további tanulmány is azt mutatja, hogy a fej-nyak tumorok esetén a koregisztrált anatómiai és metabolikus képek jelentősen pontosabb szövetkontúrozást biztosítanak, mint az önállóan alkalmazott CT.^{21,22}

A kontrúrozást az egyes eljárások képein számos tényező befolyásolja és nehezíti. A morfológiai képeken a gyakran posztoperatív állapot következményei: aszimmetria, hegesedés. A metabolikus FDG-PET képeken pedig a gyakran vál-

tozatos megjelenésű normál dúsulások. A fej-nyaki régióban fiziológiásan mérsékeltén fokozott a cukoranyagcsere az adenoid és a lymphoid szövetekben a nasopharynx, lágyszájpad és a tonsillák (lingualis, palatina) területén, a nyálmirigyekben. A kétoldali hangszalag fokozott radiofarmakonfelvétele, továbbá a nyelv fokozott felvétele beszédre (izomaktivitás), a szeimzmok szimmetrikus felvétele szemmozgásokra utal, szintén fiziológiás. A fej nyaki régió ¹⁸F-FDG-PET és CT-felvételének értékelése, a kóros elváltozások elkülönítése tehát nagy gyakorlatot igényel.¹⁰

Több tanulmány foglalkozott az ¹⁸F-FDG-PET/CT-nek a besugárzástervezésben betöltött szerepével. A fej-nyak daganatait vizsgálva a funkcionális és morfológiai módszerekkel meghatározott GTV-k, hasonlóan a mi eredményeinkhez, jelentős különbséget mutattak.

A fej-nyaki tumorok esetében *Paulino és munkatársai* vizsgálatukban azt találták, hogy az elemzett 40 fej-nyak tumoros betegből, hasonlóan saját tapasztalatunkhoz, zömmel csökken a tumorméret, ha ¹⁸F-FDG-PET/CT-vel határozzák meg (30/40), míg csak 7 betegnél állapították meg GTV-növekedést a CT eredményeihez képest.²³ Tapasztalatainkkal megegyezően ezen kutatásban is a viszonylag nagy átlagos tumorméretnél az ¹⁸F-FDG-PET/CT az esetek 75%-ában csökkentette a CT-vel mért GTV-t.

Ciernik és munkatársai 12 fej-nyak tumoros beteg besugárzástervezéshez készült PET/CT és natív CT eredményeit hasonlították össze. Az esetek 50%-ában a funkcionális képalkotó segítségével megállapított GTV 25%-kal nagyobb, mint a CT által megjelenített. Négy esetben az ¹⁸F-FDG-PET/CT több mint 10%-os térfogatcsökkenést mutatott a CT-hez képest. A betegek 16%-ában a funkcionális képalkotás távoli metasztázisokat is detektált a kezdeti stádiummeghatározásnál, ami által alapvetően megváltoztatta a terápia vezetését.²⁴ Ilyen eset a jelen anyagunkban nem szerepelt.

Ahn és munkatársai 46 fej-nyak tumoros beteg ¹⁸F-FDG-PET/CT és önálló CT-eredményeit analízálta. A funkcionális képalkotás a páciensek 21%-ában több, míg 14%-ában kevesebb malignus nyirokcsomót detektált a CT-hez képest. A betegek 23%-ában a daganat térfogatát az ¹⁸F-FDG-PET/CT-vel 10%-kal nagyobbra, a páciensek 54%-ában pedig 10%-kal kisebbre találták a CT-hez képest. Általánosságban az ¹⁸F-FDG-PET/CT térfogatai túl-

nyomórészt kisebbek voltak, mint a CT-n találtak, mivel az ^{18}F -FDG-PET/CT egyértelműen elkülönítette a reaktív mukozális és szubmukozális szöveteket a tumoros masszától. Kisebb esetszámban, elsősorban a nyelvgyöki daganatok esetében, az ^{18}F -FDG-PET/CT-n az elváltozások nagyobbak voltak, mivel a CT-n normálisnak talált belső vagy szomszédos izomszövetek közt fekvő infiltratív neoplasztikus folyamatok morfológiailag felismerhetetlenek voltak. Az eredményekből kapott térfogat- és dóziskülönbségek tekintetében, a kutatók megállapították, hogy tanulmányukban az ^{18}F -FDG-PET/CT alkalmazása az önálló CT mellett a besugárzástervezést a betegek 55%-ában megváltoztatja.²⁵ A nyelvgyöki daganatos esetek anyagunkban szereplő viszonylag kis száma miatt ilyen analízist magunk nem végeztünk.

Saját eredményeink az támogatják alá, hogy a morfológiai tumorvolumen szignifikánsan különbözik a metabolikus tumortérfogattól, és a különbség a volumetrikus geometriát figyelembe véve még markánsabb. A két eljárás különböző képet, különböző képi megjelenést mutat kórosnak.

Az eltérő képlakotó eljárások által kimutatott tumormeghatározás pontosságát nemcsak a cm^3 -ben mért térfogatuk határozza meg. Lehet két teljesen egyenlő térfogatú (pl. 2 cm^3 -es) daganat eltérő formájú és lokalizációjú. Az egyezés mérése során nem pusztán a daganat méretbeli (cm^3) különbségei számítanak, hanem a különbséget tovább alterálja, ha még lokalizációban és alakban is eltérőek az elváltozások. A méretbeli és geometriai különbséget jól reprezentálja a tumorelemek mutatató két geometriai halmaz metszet és unió hányadosa. A metszet jeleníti meg a méretben és geometriában egyező daganatrészt. Amennyiben az I/U hányados értéke 1, teljes átfedés van a két kijelölt daganat között, teljes egyezés. Nulla érték teljes különbözőséget jelent, ami akár azonos térfogatú daganatok esetén is előfordulhat. (I/U=0,33 jelentése: két azonos nagyságú térfogat 50%-os átfedése.) Több tanulmányban, hasonlóan saját munkánkhöz, az egyes tumorvolumenek összevetésére az I/U hányadost használták, és a saját eredményeinkhez hasonlóan a hányados értéke nagy változatosságot mutat.^{26,27,28}

Az intraobszerver variancia vizsgálatunk azt mutatja, hogy a manuális kijelölés is viszonylag jól reprodukálható, amennyiben az értékelést ugyanaz a személy végzi. Ennek ellentétéként több értékelő közt az interobszerver vizsgálatban nagyobb különbségeket találtunk, az irodalmi adatokhoz hasonlóan.^{26,28} Vinod és munkatársai összefoglaló közleményükben 56 tanulmány adatait dolgozták fel és azt találták, hogy az obszerverfüggő különbségeket tanulóssal, tanítással és egységes standardokkal csökkenteni lehet, illetve a szemiautomatikus, több modalitáson alapuló kontúrok csökkentik a különbségeket.²⁷

Hibaforrások

Az FDG nem tumorspecifikus anyag, mivel a malignus sejteken kívül más, fokozott glükóz-metabolizmusú sejtekben (aktivált gyulladásos sejtek, fiziológiás aktivitásfokozódás) is felszaporodik. Daganatos betegek tumorvolumenének meghatározása esetén ezért különösen fontos a beteg klinikai állapotának, korábbi kezeléseinek (gyógyszer, műtét stb.) pontos ismerete. Nem megfelelő betegkooperáció, mozgás, a páciens a radiofarmakon dúsulása során bármilyen aktív izommunkát végez (beszél, rágózik, megfeszíti a nyakizmait, forgatja a fejét stb.), az izmok fiziológiás FDG-felvétele fokozódik, ami megzavarhatja a leletezőt. Hasonló módon zavaró lehet a barna zsírszövet aktiválódása (szimpatikus idegrendszeri túlsúly – hideg, nagymértékű fogyás, kemoterápia).^{10,29}

Előfordulhatnak pozicionálási pontatlanságok, regisztrációs hibák, továbbá légzési és mozgási műtermékek, melyek befolyásolhatják a tumor kontúrozását.

Összességében megállapítható, hogy az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat körütekintő értékelése során a manuális tumorkontúrozás jelentős kiegészítő többletinformációt szolgáltat a hagyományos tumorvolumen-meghatározáshoz képest a fejnyaki daganatokban. A funkcionális képalkotó módszer és a CT eredménye közti különbség nem csupán a méretkülönbségekből adódik, hanem a viabilis tumortérfogat és -helyzet morfológiától eltérő geometriai különbségeiből.

1. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group: Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v184-v186.
2. Sturgis EM, Miller RH: Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 946-954.
3. Remenár É: Citogenetikai és hormonális változások fejn-yaki laphámrákos betegekben: Potenciális biomarkerek a funkciómegtartó onkológiai sebészet számára. *Magyar Onkológia* 2009; 53: 157-164.
4. Lujber L: Fejn-yaki daganatok. Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej- Nyaksebészeti Klinika, Egyetemi jegyzet, Pécs, 2013.
5. Boyle P, Zheng T, Macfarlane GJ, McGinn R, Maisonneuve P, et al.: Recent advances in the etiology and epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 1990; 2: 539-545.
6. Gödény M: A multimodális képalkotó diagnosztika szerepe és felelőssége fejn-yaki daganatoknál. *Magyar Onkológia* 2013; 57: 182-202.
7. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Bezerra Dos Santos A, et al.: Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 835-845.
8. Grégoire V, Chiti A: Molecular imaging in radiotherapy planning for head and neck tumors. *J Nucl Med* 2011; 52: 331-334.
9. Townsend DW: Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 2008; 29: 232-235.
10. Liu Y, Ghesani NV, Zuckier LS: Physiology and Pathophysiology of Incidental Findings Detected on FDG-PET Scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 294-315.
11. Petersen H, Holdgaard PC, Madsen PH, Knudsen LM, Gad D, et al.: FDG PET/CT in cancer: comparison of actual use with literature-based recommendations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 695-706.
12. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C: Evidence-based Guideline Recommendations on the Use of Positron Emission Tomography Imaging in Head and Neck Cancer. *Clin Oncol* 2013; 25: e33-e66.
13. Mendenhalls WM, Hinerman RW, Amdur RK, Malyapa RS, Lansford CD, et al.: Postoperative Radiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Med Res* 2006; 4: 200-208.
14. Tol JP, Delaney AR, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WF: Evaluation of a knowledge-based planning solution for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 612-620.
15. Hideghéty K, Cserhádi A, Besenyi Zs, Zag L, Gaál Sz, et al.: ¹⁸F-FDG-PET/CT szerepe fejn-yak daganatok kezelésében és sugárterápiás tumortéogat meghatározásban – Az SZTE Onkoterápiás Klinika eredményeinek értékelése. *Magyar Onkológia* 2015; 59: 103-110.
16. Yang J, Beadle BM, Garden AS, Schwartz DL, Aristophanous M: A multimodality segmentation framework for automatic target delineation in head and neck radiotherapy. *Med Phys* 2015; 42: 5310-5320.
17. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, Lonnew M, Hamoir M, et al.: Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: Comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2005; 233: 93-100.
18. Magalhaes JC, Ksperts N, Kooij N, Berg C, Terhaard C, et al.: Validation of imaging with pathology in laryngeal cancer: accuracy of the registration methodology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(Supplement): S29.
19. Huang Z, Feng Y, Lo S, Ju AW, Yuh K, et al.: Tumor volume delineation in head and neck cancer with Imaging Modalities: CT, PET, MRI, compared with pathological tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(Supplement): S533.
20. Riegel AC, Berson AM, Destian S, Ng T, Tena LB, et al.: Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 726-732.
21. Goerres WG, Schulthless GK, Steinert HC: Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 66-71.
22. Heron DE, Andrade RS, Flickinger J, Johnson J, Agarwala SS, et al.: Hybrid PET-CT simulation for radiation treatment planning in head-and-neck cancers: a brief technical report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1419-1424.
23. Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW: Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1385-1392.
24. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, et al.: Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 853-863.
25. Ahn PH, Garg MK: Positron emission tomography/computed tomography for target delineation in head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 141-148.
26. Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Katsuragawa S, et al.: Impact of FDG-PET/CT fused imaging on tumor volume assessment of head-and-neck squamous cell carcinoma: intermethod and interobserver variations. *Acta radiol* 2008; 49: 693-699.
27. Vinod SK, Min M, Jameson MG, Holloway LC: A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016; 60: 393-406.
28. Anderson CM, Sun W, Buatti JM, Maley JE, Policeni B, et al.: Interobserver and intermodality variability in GTV delineation on simulation CT, FDG-PET, and MR images of head and neck cancer. *J Radiat Oncol* 2014; 1: 006.
29. Cohade C: Altered Biodistribution on FDG-PET with emphasis on brown fat and insulin effect. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 283-293.



Levelező szerző / Corresponding address: **Dr. Besenyi Zsuzsanna**

Szegedi Tudományegyetem, Nukleáris Medicina Intézet, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.

E-mail: besenyi.zsuzsanna@med.u-szeged.hu


Szerzők munkahelye / Authors workplace:

Besenyi Zsuzsanna, Urbán Szabolcs, Bakos Annamária, Farkas István, Sipka Gábor,

Séra Teréz, Pávics László: Szegedi Tudományegyetem, Nukleáris Medicina Intézet /
University of Szeged, Department of Nuclear Medicine


Hideghéty Katalin: Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika / University of Szeged,
Department of Oncotherapy

Lengyel Zsolt: Pozitron Diagnosztika Kft., Budapest / Positron Diagnostics Ltd., Budapest





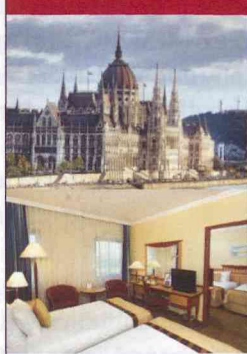


XVth Balkan Congress of Radiology

ESOR Course



Budapest, Danubius Hotel Helia 12-14 October 2017



Congress president: András Palkó, MD, Hungary
Organized by the Balkan Society of Radiology
Under the auspices of the Hungarian Society of Radiology

Important Deadlines

Deadline for Abstract Submission	12 July, 2017
Notification for Abstract Acceptance	31 July, 2017
Deadline for Early Registration Fees	31 July, 2017

Preliminary Program

Thursday, 12 October 2017
08:00-18:00 ESOR Visiting Professorship Program within the ESR Support Initiative
19:00-21:00 Opening Ceremony and Welcome Reception

Friday, 13 October 2017
09:00-18:00 BCR 2017 Scientific Sessions

Saturday, 14 October 2017
09:00-18:00 BCR 2017 Scientific Sessions
18:00-19:00 Closing Ceremony and Awarding (Best preferred Oral and e-Poster Presentations)

Official Language
The official language of the Congress is English.
No simultaneous translation will be provided.

Scientific and Commercial Exhibition
A comprehensive exhibition will be held at the Congress venue.
To obtain further information please contact the Congress Secretariat.

Congress Secretariat
K&M Congress PCO and Travel Agency
H-1064 Budapest, Podmaniczky utca 75., Hungary
Phone: +36-1-3012000, Fax: +36-1-3012001
E-mail: info@kmccongress.com
The organizers reserve the right to make changes as seems appropriate.

Congress Homepage
<http://bcr2017.kmccongress.com>

Location
Danubius Hotel Helia
H-1133 Budapest, Kárpát u. 62-64.
Homepage: <http://www.danubiushotels.com/helia>